



TITLE:

Intestinal epithelial cell-derived IL - 15
determines local maintenance and
maturation of intraepithelial lymphocytes in
the intestine(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Zhu, Yuanbo

CITATION:

Zhu, Yuanbo. Intestinal epithelial cell-derived IL - 15 determines local maintenance and maturation of intraepithelial lymphocytes in the intestine. 京都大学, 2020, 博士(医学)

ISSUE DATE:

2020-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22334>

RIGHT:

許諾条件により本文は2020-12-26に公開; This is a pre-copyedited, author-produced version of an article accepted for publication in International Immunology following peer review. The version of record [Intestinal epithelial cell-derived IL-15 determines local maintenance and maturation of intraepithelial lymphocytes in the intestine] is available online at: [<https://academic.oup.com/intimm/advance-article/doi/10.1093/intimm/dxz082/5686895>].

京都大学	博士（医学）	氏 名	ZHU YUANBO
論文題目	Intestinal epithelial cell-derived IL-15 determines local maintenance and maturation of intraepithelial lymphocytes in the intestine (腸管上皮細胞由来の IL-15 が腸管上皮内リンパ球の維持と成熟を決定する)		
(論文内容の要旨)			
<p>インターロイキン 15 (IL-15) は T 細胞、NKT 細胞、NK 細胞と腸管上皮内リンパ球 (IEL) の分化、成熟、維持および機能に重要なサイトカインである。その中で、大部分が CD8⁺ αβ T 細胞と CD8⁺ γδ T 細胞から成る IEL は腸管の上皮細胞間に存在し、生体防御に重要な役割を果たしている。これまでに、IEL は IL-15 欠損 (IL-15 KO) マウスまたは IL-15Rα欠損 (IL-15Rα KO) マウスにおいて減少することが知られていた。しかし、IL-15 は腸管において腸管上皮細胞、血管内皮細胞、樹状細胞やマクロファージなどの血球細胞から産生されているため、IEL がどの細胞が産生する IL-15 によって維持され、どのようなメカニズムで制御されているかについては不明のままであった。</p> <p>そこでこの問題を明らかにするために、IL-15 遺伝子のエキソンの両側を loxP 配列で挟んだ IL-15-flox マウスを、腸管上皮細胞に特異的な Villin-Cre、血管内皮細胞と血球細胞に特異的な Tie2-Cre マウスと交配し、2 種類の IL-15 コンディショナルノックアウト (IL-15 cKO) マウスを作製した。フローサイトメトリーや免疫組織染色法などを用いた Villin-Cre IL-15 cKO マウスの解析では、CD8αα αβIEL、CD8αα γδIEL と NK IEL の数が著しく減少した。一方、Tie2-Cre IL-15 cKO マウスでは IEL 細胞数の変化が見られなかった。この結果から、IEL は腸管上皮細胞から産生される局所の IL-15 によって維持されていることが明らかになった。Villin-Cre IL-15 cKO マウスの CD8αα IEL において Bcl-2 の発現レベルが低下し、Fas の発現レベルが上昇したことから、腸管上皮細胞由来の IL-15 は CD8αα IEL の生存を維持していることが示唆された。また、Villin-Cre IL-15 cKO マウスに Bcl-2 トランスジーンを導入したマウスで、CD8αα IEL の細胞数が部分的に回復したが、細胞の維持に重要な CD122 の発現は回復しなかった。さらに、CD8αα IEL は成熟とともに細胞傷害分子であるグランザイム B を高発現し、エフェクター細胞として機能している。Villin-Cre IL-15 cKO マウスの CD8αα IEL においてグランザイム B の発現レベルが著しく低下するとともに、成熟型と考えられる PD-1⁺ CD8αα IEL の細胞数も大きく減少した。よって、腸管上皮細胞由来の IL-15 が CD8αα IEL の成熟を促進していることが示唆された。続いて、腸管上皮細胞由来の IL-15 が大腸炎の発症および進行に与える影響を調べるため、DSS 誘導性の大腸炎モデルを導入した。その結果、Villin-Cre IL-15 cKO マウスにおいて症状が少し悪化する傾向が観察されたが、細胞数等の変化は見られなかった。</p> <p>以上の結果から、本研究は、腸管上皮細胞由来の IL-15 が局所において CD8αα IEL の生存と成熟を促し、その細胞集団のサイズを制御していることを明らかにした。</p>			

<p>（論文審査の結果の要旨）</p> <p>インターロイキン 15（IL-15）は T 細胞、NKT 細胞、NK 細胞と腸管上皮内リンパ球（IEL）の分化、成熟、維持に重要なサイトカインである。IEL は腸管の上皮細胞間に存在し、生体防御に重要な役割を果たしている。IEL は IL-15 欠損マウスにおいて減少するが、どの細胞が産生する IL-15 が IEL の維持に重要なのか詳細が不明であった。本研究では、細胞特異的な IL-15 欠損マウスを用いて IEL を解析した。腸管上皮細胞特異的な Villin-Cre IL-15 欠損マウスで CD8αα 陽性 IEL の数が著しく減少したが、血管内皮細胞と血球細胞に特異的な Tie2-Cre IL-15 欠損マウスでは変化がなかったことから、IEL は腸管上皮細胞から産生される IL-15 によって維持されていることが示された。Villin-Cre IL-15 欠損マウスの CD8αα IEL において Bcl-2 の発現が低下しており、そこに Bcl-2 トランスジーンを導入すると CD8αα IEL が部分的に回復した。また、Villin-Cre IL-15 欠損マウスの CD8αα IEL においてグランザイム B の発現が低下するとともに、成熟型と考えられる PD-1 陰性 CD8αα IEL の細胞数も減少した。したがって、腸管上皮細胞由来の IL-15 が CD8αα IEL の生存と成熟を促進していることが示された。</p> <p>以上の研究は組織サイトカインによる腸管リンパ球の恒常性維持の研究に貢献し、粘膜免疫の制御機序の解明に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和 2 年 2 月 6 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
<p>要旨公開可能日： 年 月 日 以降</p>			